

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol
20 mg/5 mL suspensión oral. Ayacucho – 2016

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:
Bach. MEJÍA JANAMPA, Nalia Gabriela

AYACUCHO - PERÚ
2018

A mis padres; Teófilo y Juanita A., por ayudarme a ser mejor cada día, por su ejemplo de fortaleza, dedicación y orientación incansables.

A mis hermanos y amigos por los ideales y todas las vivencias compartidos, porque sé que con ellos voy a contar siempre.

AGRADECIMIENTO

Especial agradecimiento a mi *Alma Máter* la Universidad Nacional de “San Cristóbal de Huamanga” y a los docentes que en ella laboran, por su invaluable apoyo académico y moral quienes son forjadores de excelentes profesionales al servicio de la sociedad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y a sus docentes por su enseñanzas y orientaciones durante mi formación profesional.

A todas las personas que colaboraron de cualquier manera para la culminación de este trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
INDICE DE TABLAS	ix
INDICE DE ANEXOS	xi
RESUMEN	xiii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Garantía de calidad de medicamentos	8
2.2.1. Garantía de calidad de Formulaciones Magistrales	8
2.3. Formulación magistral	9
2.4. Omeprazol	10
2.4.1. Mecanismo de acción	10
2.4.2. Indicaciones aprobadas	11
2.4.3. Farmacocinética	11
2.5. Características fisicoquímicas del principio activo y excipientes	12
2.5.1. Principio Activo: Omeprazol	12
2.5.2. Excipientes	12
2.6. Material de envase	13
2.6.1. Materiales plásticos	14
2.7. Suspensión	14
2.8. Estudio de estabilidad	14
2.8.1. Estabilidad de las formulaciones magistrales orales	15
2.8.2. Tipos y condiciones de estabilidad	16
2.8.3. Estudios de estabilidad en suspensiones orales	16
2.9. Cromatografía	18
2.9.1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	18
III. MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1. Ubicación	21
3.2. Población	21
3.3. Muestra	21
3.4. Metodología y recolección de datos	21

3.5.	Análisis de datos	26
IV.	RESULTADOS	29
V.	DISCUSIÓN	37
VI.	CONCLUSIONES	45
VII.	RECOMENDACIONES	47
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
	ANEXOS	53

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.	
Tabla 1	Tipos y condiciones de estabilidad	16
Tabla 2	Especificaciones microbiológicas para suspensiones orales	17
Tabla 3	Fórmula cuali-cuantitativa para la formulación magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral	22
Tabla 4	Características organolépticas y valores de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.	31
Tabla 5	Características organolépticas y valores de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.	32
Tabla 6	Resultados de la cuantificación en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.	33
Tabla 7	Resultados de la cuantificación en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.	34
Tabla 8	Datos de estabilidad microbiológica de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.	35
Tabla 9	Datos de estabilidad microbiológica de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.	36

ÍNDICE DE ANEXOS

		Pág.
Anexo 1	Estructura química del Omeprazol (5-metoxi-2-[[[4-metoxi— 3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil]-1H-benzimidazol	54
Anexo 2	Elaboración de las fórmulas magistrales de Omeprazol de 20 mg/5 mL suspensión oral, en el laboratorio farmacéutico Maspharma de Ayacucho – Perú, 2016.	55
Anexo 3	Fórmulas magistrales de Omeprazol de 20 mg/5 mL suspensión oral, elaboradas en el Laboratorio Farmacéutico Maspharma de Ayacucho – Perú, 2016	56
Anexo 4	Determinación del pH del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad física, Ayacucho 2016.	57
Anexo 5	Lectura de las áreas, para determinar las concentraciones del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad química, Ayacucho 2016	58
Anexo 6	Preparación de las placas con agar, para el análisis de la estabilidad microbiológica, Ayacucho 2016.	59
Anexo 7	Resultados de estudios de estabilidad microbiológica. a) Recuento total de microorganismos aerobios, b) Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, y c) Ausencia de Escherichia coli, Ayacucho 2016	60
Anexo 8	Prueba de ANOVA para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.	61
Anexo 9	Prueba de Tukey para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.	62
Anexo 10	Prueba de ANOVA para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^{\circ}$ C, Ayacucho 2016.	63
Anexo 11	Prueba de Tukey para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^{\circ}$ C, Ayacucho 2016.	64
Anexo 12	Prueba de ANOVA para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol	65

	20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.	
Anexo 13	Prueba de Tukey para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.	66
Anexo 14	Prueba de ANOVA para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ$ C, Ayacucho 2016.	67
Anexo 15	Prueba de Tukey para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ$ C, Ayacucho 2016.	68
Anexo 16	Matriz de consistencia	69

RESUMEN

Los estudios de estabilidad son un conjunto de pruebas, los cuales permiten establecer la vida útil de los medicamentos en su envase original y en condiciones de almacenamiento. La presente investigación es de tipo experimental-analítico que tiene como objetivo evaluar la estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral. Las formulaciones fueron elaboradas en el Laboratorio Maspharma y analizadas en el laboratorio de C.C. de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH. Para evaluar la estabilidad se prepararon tres lotes de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral y se almacenaron a dos condiciones de temperatura (temperatura ambiente y $5 \pm 3^\circ \text{C}$), las muestras fueron evaluadas en el tiempo 0, 7, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 30 días, evaluándose estabilidad física a través de los parámetros de pH, color, olor, sabor y ausencia de partículas extrañas, estabilidad química a través de la cuantificación por HPLC y estabilidad microbiológica mediante técnicas correspondientes. Se demostró que durante el estudio el olor, sabor, pH y ausencia de partículas extrañas cumplen con las especificaciones, a los 7 y 24 días cambian de color blanquecino a blanco-amarillo, almacenados a temperatura ambiente y a $5 \pm 3^\circ \text{C}$ respectivamente. En la cuantificación del Omeprazol a los 14 y 30 días, presentan concentraciones de $91,28 \pm 2,68 \%$ y $91,36 \pm 1,3\%$, almacenadas a temperatura ambiente y a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, respectivamente. Se encontró que las condiciones más favorables para el principio activo es almacenarla por 22 días a $5 \pm 3^\circ \text{C}$ de temperatura.

Palabras clave: formulación, estabilidad, omeprazol.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existen formas farmacéuticas que han evolucionado tecnológicamente, con el fin de mejorar la entrega de fármacos, para reducir efectos adversos y hacerlos más efectivos. Sin embargo, aún existe la limitación de la dosificación y el uso de medicamentos en pediatría, lo que en el ámbito clínico y hospitalario ha llevado al farmacéutico a adecuar la forma de entrega generalmente para hacer asequible su administración en niños.¹ La formulación magistral es una actividad básica asistencial en el ejercicio del farmacéutico hospitalario y comunitario. La industria farmacéutica ofrece cada vez más especialidades multidosis, con el objetivo de cubrir la mayoría de las dosificaciones y formas farmacéuticas. Sin embargo, hay un grupo especial de enfermos, la población pediátrica y sobretudo neonatal, para el que a veces, no se dispone de las dosificaciones y/o formas farmacéuticas idóneas.²

La formulación magistral permite recuperar sustancias dejadas de fabricar, asociar y dosificar adecuadamente. Usualmente las formulaciones magistrales líquidas son más fáciles de administrar y poseen más flexibilidad para su dosificación. Cada preparación debe contener excipientes que aseguren la estabilidad física y química de las preparaciones.¹

Los estudios de estabilidad de las fórmulas magistrales elaborados en el ámbito hospitalario y en las oficinas de farmacia, son escasos, debido a ser preparaciones con concentraciones variables de principios activos y excipientes heterogéneos. Además, el vacío terapéutico existente con los fármacos destinados a la población pediátrica, sobre todo recién nacido prematuros, origina una demanda creciente en este grupo de población.³ Los estudios de estabilidad se pueden definir como un conjunto de pruebas y/o ensayos, los cuales permiten pronosticar o establecer la vida útil de los medicamentos en su envase original y en condiciones de almacenamiento.⁴ De tal manera que los estudios de estabilidad son necesarios para asegurar que una materia prima o

una formulación mantenga su integridad, identidad, potencia, calidad y pureza, frente a dichos factores, durante el período de vida útil asignado.⁵

En el mercado peruano no es comercializada una forma farmacéutica líquida de Omeprazol porque su estabilidad como tal es limitada, de forma que es necesario realizar una formulación y avanzar en la investigación de la estabilidad física, química y microbiológica, así como la biodisponibilidad de las fórmulas magistrales pediátricas, de forma que médicos y farmacéuticos puedan contar con una información, hoy escasa, sobre este medicamento.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores suponen que debe conocerse la estabilidad de formulaciones magistrales de medicamentos, en este caso del Omeprazol en suspensión oral, lo cual se decidió llevar a cabo su estudio en los Laboratorios de la escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga cuyos resultados quedan plasmados en este informe.

Como resultado de un estudio a nivel experimental para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo General

Evaluar la estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral.

Objetivo específico

Evaluar la estabilidad física, química y microbiológica de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

Los investigadores Juárez H, y col., en el año 2009, realizaron el “Desarrollo y evaluación de una formulación extemporánea de propafenona para uso pediátrico”, el estudio se hizo de una formulación con aspecto similar a una suspensión por un método de cromatografía de líquidos durante 90 días a temperatura ambiente y de refrigeración. La preparación fue fisicoquímica y microbiológicamente estable, ya que mantuvo sin cambios considerables tanto estas como las propiedades organolépticas, el cual concluyeron que el preparado magistral de propafenona fue estable ya que mantuvo sus propiedades sin cambios importantes durante el tiempo estudiado. Sin embargo, esto debe considerarse solo como una solución temporal ya que se requiere la presentación adecuada para niños.⁶

Los investigadores Morey P. y col, presentaron en el congreso nacional de la sociedad española de farmacia hospitalaria un estudio sobre “Estabilidad microbiológica y físico-química en la formulación magistral pediátrica”, este estudio se realizó de los preparados de fludrocortisona 20 µg/mL en jarabe envasados en frascos de vidrio topacio. Se tomaron dos muestras, una fue conservada en frigorífico (2-8 °C) y la otra a temperatura ambiente (20-25 °C), el cual concluyeron que la temperatura de conservación de las fórmulas magistrales es un factor influyente en su estabilidad microbiológica, ya que la temperatura ambiente favorece el crecimiento de microorganismos, siendo estos los modificadores de la estabilidad físico-química a través del pH, el cual recomiendan que las fórmulas magistrales deben ser conservadas en refrigeración.³

Los investigadores Jover A, y col., en el año 2011, realizaron un “Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina”, las muestras fueron las suspensiones orales de carbamazepina elaborados a partir de polvo del

mismo y los vehículos comerciales Ora-sweet SF® y Ora-plus®, se realizaron controles de calidad físicos (pH, estado de la suspensión y características organolépticas), químicos (HPLC) y microbiológicos a los 2, 4 y 6 meses de la preparación. El cual demostraron que ambas suspensiones orales son estables física, química y microbiológicamente durante al menos seis meses a temperatura ambiente y en frasco de vidrio topacio.⁷

Los investigadores Andrade B, y col., en el año 2011, realizaron el “Estudio comparativo de estabilidad de tres formulaciones magistrales de sildenafil bajo la forma de solución, obtenidas a partir de diferentes productos comerciales”, las muestras fueron solución oral de sildenafil de 1 mg/mL, de estas formulaciones se realizaron el estudio de estabilidad en tres condiciones: ambientales ($25\pm 2^{\circ}$ C), de refrigeración ($5\pm 3^{\circ}$ C) y exageradas de almacenamiento ($40\pm 2^{\circ}$ C), los parámetros evaluados fueron apariencia, limpidez, densidad, pH y contenido de sildenafil por el método de HPLC. Donde demostraron que todos los lotes de las muestras (A, B y C) que se sometieron a las distintas condiciones de almacenamiento, no presentaron cambios significativos en las características físico-químicas evaluadas en el transcurso de una semana y con respecto a los resultados obtenidos en el tiempo inicial. También, la evaluación de todas las muestras sometidas a las diferentes condiciones de almacenamiento y a la primera semana de estudio, arrojaron concentraciones de sildenafil no ajustadas a la lógica, posiblemente como resultado de la incompleta solubilidad inicial del sildenafil, así mismo, por lo que este estudio permitió sugerir a los investigadores, que la formulación magistral se reformule a la forma farmacéutica de suspensión, para garantizar el contenido de todo el principio activo en la misma.⁸

Los investigadores Baniyadi S, y col., en el año 2012, realizaron la “Preparación extemporánea y evaluación de la estabilidad de la suspensión de omeprazol”, donde las muestras fueron la preparación de omeprazol 2 mg/mL usando una base de bicarbonato de sodio, envasados en frascos de vidrio de 120 mL y almacenados a 5° C durante 28 días. Las muestras se recogieron los días 1, 7, 14, 21 y 28 después de la preparación para el análisis mediante HPLC y evaluación de la apariencia, el olor y el pH. En este estudio demostraron que el omeprazol 2 mg/mL en solución de bicarbonato de sodio al 8,4% preparados a partir de cápsulas disponibles comercialmente, mantienen su estabilidad durante 28 días a 5° C.⁹

El investigador Gutiérrez E., en el año 2012, realizó el “Estudio de estabilidad en anaquel de formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el departamento de Farmacia Interna del hospital Roosevelt”, trabajó con tres concentraciones diferentes para cada medicamento, utilizando cinco muestras por lote y a tiempos de 0, 15 y 30 días. Evaluó la concentración de rifampicina en la suspensión por medio de una metodología de instrumentación UV-Visible y para el etambutol por medio de un análisis volumétrico, estas muestras se trabajaron hasta un periodo de 30 días que corresponde a la cantidad máxima para la que dispensan estas suspensiones en dicho hospital. En este trabajo demostró que las concentraciones de rifampicina se mantuvieron dentro de los parámetros establecidos por la USP. Y al calcular el tiempo de vida útil por medio de un análisis de regresión lineal, este fue mayor en todos los casos al tiempo que duró el estudio. Para el etambutol, la concentración menor a 100 mg/mL no resultó estable durante el tiempo que duró el estudio. Referente a materiales de empaque, el envase de vidrio presentó mayor compatibilidad con la rifampicina y el envase de plástico con el etambutol, conservando de mejor manera las características organolépticas y la concentración de dichos principios activos.¹⁰

El investigador Bustos C., en el año 2012, realizó el “Jarabe de hidrato de cloral al 7%: estudio de la estabilidad para la normalización de la formulación magistral”, realizó el estudio de tres lotes, en donde cada lote se almacenó en 50 recipientes de vidrio resistentes a la luz de 60 mL y en dos botellas de 1000 mL para simular dos formas de dispensación, mono y multidosis, respectivamente. Se almacenaron en condiciones ambientales ($20\pm 1^\circ\text{C}$) y en el refrigerador ($5\pm 2^\circ\text{C}$), de estas muestras se evaluó los parámetros físicos, químicos y microbiológicos durante un periodo de 180 días, el cual concluyó que la preparación extemporánea de jarabe de hidrato de Cloral al 7% permanece estable durante al menos 180 días cuando se almacenó en frascos de vidrio mono o multidosis resistentes a la luz, tanto a temperatura ambiente como en condiciones de refrigeración.¹¹

El investigador Maldonado J., en el año 2014, realizó el “Estudio de estabilidad física y química de una preparación extemporánea elaborada a partir de tabletas de espirolactona, para uso pediátrico”, las muestras fueron las preparaciones líquidas extemporáneas para administración por vía oral en pacientes pediátricos, elaboradas a partir de tabletas de espirolactona, utilizando dos

solventes de uso común en hospitales, vehículo 1 (agua estéril) y vehículo 2 (dextrosa al 5%), estas muestras fueron almacenadas durante 15 días a 5° C y 30±2° C y realizó las mediciones de pH, observación de características organolépticas y cuantificación por medio del HPLC. En este estudio concluyó que el factor de temperatura tiene incidencia en el proceso de degradación de la suspensión, ya que las suspensiones almacenadas a 30° C arrojaron mayores porcentajes de degradación, por lo que recomendó almacenar en refrigeración.¹

El investigador Machado E., en el año 2014, realizó el “Estudio de estabilidad física y química de una preparación líquida extemporánea elaborada a partir de clindamicina cápsulas”, las muestras fueron una preparación extemporánea líquida elaborada a partir de cápsulas de 300 mg de clindamicina utilizando dos solventes de uso hospitalario, dextrosa 50% y agua destilada, y glicerina como agente humectante, envasados en frascos PET ámbar de 30 mL con tapa rosca plástica, luego realizó el estudio de estabilidad física, química y microbiológica durante 15 días a dos condiciones de almacenamiento 5±2° C y 30±2° C de temperatura. Donde concluyó que las condiciones más favorables para que la clindamicina sea estable en la preparación extemporánea son elaborarla con el vehículo dos (agua destilada + glicerina) y almacenarla a 5 ± 2° C de temperatura, ya que no presentó cambio de color, olor, alteración del pH a través del tiempo y se observó un menor porcentaje de degradación (2,94%) al tiempo final del estudio (360 horas), así mismo, indicó que el vehículo es el factor que mayor incidencia presenta sobre la estabilidad del principio activo en las preparaciones líquidas extemporáneas desarrolladas.¹²

El investigador Nieto E., en el año 2014, realizó el “Estudio de estabilidad físico y química de una preparación extemporánea a partir de tabletas de sildenafil citrato”, realizó el estudio de estabilidad física y química durante 15 días, utilizando dos vehículos: dextrosa al 10% y dextrosa al 10%: glicerina (9:1). Las muestras preparadas (250 mL) fueron repartidas en frascos de vidrio ámbar y transparentes de 30 mL, y almacenadas a 5 y 25 ± 2° C. En este estudio concluyó que la suspensión más estable fue el preparado del vehículo de dextrosa al 10%; envasadas en frascos de vidrio ámbar y almacenadas a 5 ± 2° C, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas de la concentración del fármaco con relación a la preparación original durante el tiempo de estudio.¹³

Los investigadores García R, y col., en el año 2014, realizaron el estudio de

“Estabilidad fisicoquímica y microbiológica de captopril en formulación extemporánea”, elaboraron formulaciones extemporáneas orales de captopril de marcas genéricas en concentraciones de 2 y 5 mg/mL, con sabor y olor agradables. Determinaron su estabilidad fisicoquímica y uniformidad de contenido mediante HPLC, el crecimiento microbiano se evaluaron por UFC en medios MacConkey, AST y Sabouraud, a 72 y 96 horas de incubación a 37° C, estas las muestras evaluaron los días 1, 7, 14, 21 y 30 días. Con este estudio demostraron que las formulaciones extemporáneas de captopril se puede preparar con el fármaco innovador y con algunas marcas genéricas, las cuales mantienen sus características físico-químicas y son microbiológicamente estables cuando se almacenan a 4° C.¹⁴

El investigador Domínguez P., en el año 2015, realizó el “Estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas preparadas para uso pediátrico de enalapril, sildenafil e irbesartán”, las muestras fueron evaluadas en tres condiciones de temperatura: ambientales (25±2° C), de refrigeración (5±2°C) y exageradas de almacenamiento (40±2° C), los parámetros que evaluó fueron: aspecto, olor, color, sabor, densidad, pH y contenido del principio activo por el método de HPLC, lo cual concluyó de la siguiente forma: para el caso del sildenafil, la formulación puede llegar a ser consumida durante cuatro días desde su preparación siempre y cuando sea almacena a una temperatura de 25 °C, con respecto a la fórmula magistral de enalapril, esta formulación puede ser administrada al paciente hasta cinco días después de su preparación esto siempre y cuando sea almacenada a una temperatura de 25° C y en el caso de la fórmula magistral de irbesartán, esta formulación puede ser administrada al paciente hasta siete días después de su preparación esto se puede dar siempre y cuando la formulación este almacenada a una temperatura de 5° C. Así mismo llegó a la conclusión que los parámetros físico – químicos no presentan cambios significativos en ese período siempre que se tome en cuenta los requerimientos de almacenamiento.¹⁵

El investigador Díaz C., en el año 2016, realizó el “Estudio de estabilidad de una solución concentrada de hidroxizina durante 28 días”, las muestras fueron las fórmulas magistrales de hidroxizina, lo cual estas fueron evaluadas durante 28 días analizando caracteres organolépticos (color, olor y sabor), grado de transparencia y pH; tanto a temperatura ambiente como en frío (conservación en nevera), lo cual concluyó que la solución es estable durante todo el periodo de estudio, salvo en la semana cuatro y en nevera, donde se observó la formación

de un precipitado y un cambio en los valores de pH, debido a la formación de una molécula de degradación, sin embargo, fijaron un período de validez de 30 días desde su elaboración y de siete días desde su apertura a temperatura ambiente.¹⁶

2.2. GARANTÍA DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

Los farmacéuticos que se dedican a la elaboración de medicamentos, ya sea a nivel industrial, oficial u hospitalario, deben asegurar que los mismos sean adecuados para su uso previsto, es decir, no expongan a los pacientes a riesgos debidos a defectos en la inseguridad, calidad o eficacia de ellos.⁵

Para que un medicamento pueda considerarse de buena calidad debe estar elaborado con procedimientos técnicos adecuados, que cumplan en forma estricta normas internacionales de fabricación.⁵

Durante mucho tiempo se consideró erróneamente que la noción de control de calidad de medicamentos sólo era competencia de la industria farmacéutica, sin embargo, las preparaciones magistrales y la fabricación a nivel hospitalario, también deben someterse a reglas precisas, si bien es cierto que requieren una consideración diferente a aquellas fabricaciones de nivel industrial. Lo importante es que en ningún caso puede estar ausente la idea central de obtener un producto eficaz y seguro para el paciente, es decir, de buena calidad.⁵

2.2.1. Garantía de Calidad de formulaciones magistrales

Cuando hablamos de medicamentos elaborados en la farmacia oficial u hospitalaria nos referimos a las formulaciones magistrales, cuya definición nos dice que son medicamentos destinados a un paciente individualizado, elaborado por el farmacéutico o bajo su dirección.⁵

Las formulaciones magistrales constituyen una parte integral de la práctica farmacéutica y son esenciales para la administración del cuidado de la salud, lo cual, dentro de las pautas de actuación tendientes a optimizar la prescripción y dispensación de estos medicamentos, debemos considerar que solamente deberán ser utilizadas para cubrir vacíos terapéuticos (caso de medicamentos pediátricos no elaborados por las industrias farmacéuticas) o adaptar los medicamentos a los pacientes.⁵

Por otra parte, no se deberán utilizar principios activos retirados del mercado, por su ineficacia o falta de seguridad. Se debe procurar no asociar más de dos principios activos, salvo en aquellos casos en los que esa asociación esté claramente indicada, asimismo, no se debe elaborar, ni dispensar más cantidad

de la estrictamente necesaria. Se evitarán así problemas de inestabilidad, de mayor consumo de dosis por parte del paciente, etc. Y se recomienda elegir cuidadosamente los excipientes, considerando siempre las posibles incompatibilidades entre el principio activo y los excipientes.⁵

Las buenas prácticas de elaboración de magistrales comienzan con el diseño de la formulación, desde el momento de la recepción de la receta. Por lo cual se debe estudiar y evaluar la prescripción, en especial la posología de los principios activos, los excipientes y la cantidad de fórmula a preparar.⁵

Las normas o pautas de correcta elaboración no se adoptan únicamente en un sentido evaluador del producto terminado, sino que incluyen también al personal responsable de la elaboración y al local o laboratorio de magistrales, que debe estar diferenciado en la farmacia, totalmente independiente del lugar de atención al público y del depósito, adecuadamente diseñado para realizar en él la elaboración de los preparados. Asimismo, los equipos a usar deberán ser adecuados a la preparación que se va a elaborar y compatibles con las materias primas a utilizar, fáciles de limpiar y calibrados, sobre todo la balanza, y otros elementos de medidas, como probetas, etc.⁵

Los documentos constituyen una parte fundamental del sistema de control de calidad, pues permiten autenticar los procesos realizados y supervisar “a posteriori” su desarrollo. Estos documentos deben ser claros y concisos para facilitar la rápida comprensión de los mismos. Deberán mantenerse registros y documentos generales, relativos a la materia prima, al material de acondicionamiento y al producto terminado. En general deberán documentarse procedimientos de limpieza del local y del material, normas de higiene del personal, lista de proveedores, registros de materias primas y de envases, fichas de análisis de materias primas, procedimientos de elaboración de fórmulas magistrales y datos de su dispensación (Libro Recetario).⁵

En la oficina de farmacia la garantía de calidad alcanza su máxima importancia en la fase de preparación propiamente dicha. Consistirá en la aplicación de técnicas y procedimientos que permitan asegurar que se alcanzará el objetivo de un producto no desviado del óptimo, establecido en su diseño.⁵

2.3. FORMULACIÓN MAGISTRAL

La formulación magistral ha sido durante siglos, y hasta hace pocas décadas, la única vía de elaboración de forma apropiada de los medicamentos para uso medicinal. Mientras se avanza en este sentido, no cabe duda que la formulación

magistral juega un papel fundamental en el ámbito pediátrico, al permitir, en parte, resolver muchas de las lagunas terapéuticas existentes en la actualidad. Así, la formulación magistral posibilita elaborar dosificaciones o formas farmacéuticas distintas a las comercializadas con objeto de adecuarse al proceso evolutivo de la enfermedad o de las necesidades y/o características particulares del niño, permitiendo, además, eliminar o sustituir excipientes en caso de alergias o interacciones.¹⁷

Una fórmula magistral es aquel “medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico o bajo su dirección, para cumplimentar exactamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en una farmacia y con la debida información al usuario.¹⁰

En la actualidad, el interés por la formulación magistral aparece cuando: ¹⁰

- Un medicamento sólo está disponible en ciertas dosis, y se necesita en otra distinta.
- Se ha dejado de preparar y ya no es posible encontrarlo.
- Hay que elaborarlo con excipientes que mejoren la eficacia y/o tolerancia (sin aditivos, sin colorantes, sin lactosa, etc.).
- Se necesita en una forma farmacéutica no disponible en el mercado.

Las preparaciones deben permitir flexibilidad en las dosis y facilidad de administración, siempre dentro de los límites de estabilidad documentados tanto desde el punto de vista químico como microbiológico en relación con su esterilidad.¹⁰

2.4. OMEPRAZOL

El omeprazol es una base débil y por lo tanto es gastrolábil, lo que implica que la exposición a la acidez gástrica hace que el mismo se degrade en su mayor parte, haciendo impredecible su biodisponibilidad. Estudios in vitro demostraron que la vida media del omeprazol es de 10 minutos a un pH < 4, en cambio es de 18 horas a un pH > 6,5.¹⁸

2.4.1. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los IBPs consiste en la inactivación irreversible de la H⁺/K⁺ trifosfatasa de adenosina (ATPasa) gástrica, enzima encargada de la producción de ácido clorhídrico. Los IBPs son bases débiles (pKa 4 del omeprazol) y son permeables a la membrana plasmática en su forma no

ionizada (no protonada) y relativamente impermeable en la forma ionizada (protonada). Los IBPs en un ambiente ácido, se comportan como un profármaco¹⁹, es decir, que al ser una base débil se concentra en los compartimentos acídicos de la célula parietal donde se protona y transforma en el inhibidor activo de la bomba de protones H⁺/K⁺ ATPasa.²⁰

2.4.2. Indicaciones aprobadas²¹

- Tratamiento de esofagitis por reflujo gastroesofágico.
- Tratamiento y profilaxis de la úlcera duodenal y úlcera gástrica.
- Tratamiento de erosiones gastroduodenales inducidas por AINES en pacientes de riesgo (ancianos y/o con antecedentes de erosiones gastroduodenales).
- Tratamiento de úlcera duodenal asociado a *Helicobacter pylori*.
- Síndrome hipersecretor tipo Zollinger - Ellison.
- Hemorragia digestiva alta.
- Gastritis hemorrágica relacionada con estrés.

2.4.3. Farmacocinética

La absorción oral del omeprazol varía según las formulaciones. La biodisponibilidad aumenta levemente con dosis repetidas y alcanza aproximadamente 100% en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Su sitio de absorción es el intestino y a través del torrente circulatorio alcanza la célula parietal del estómago. La velocidad, pero no la cantidad absorbida del fármaco se altera con el uso concomitante de alimentos, por ello debe administrarse con el estómago vacío.²⁰

La unión a proteínas plasmáticas es de un 95 a 96%. Se distribuye mayoritariamente en el líquido extracelular, y la concentración máxima se alcanza entre 1 a 3 horas después de su administración.²⁰

La vida media plasmática es de 30 - 60 minutos, pero como forma parte de un enlace covalente con la bomba de protones, el efecto terapéutico de una dosis simple del fármaco se mantiene más de 24 horas.²⁰

Es metabolizado en el hígado por el Citocromo P-450, por lo que sobre él pueden interaccionar los procesos metabólicos de otros fármacos que utilizan el mismo sistema de transformación.²⁰

El 60% de los metabolitos se excretan por la orina en las primeras seis horas. La excreción biliar parece también tener un rol significativo en la eliminación.²⁰

NOTA:

Las variaciones de pH entre distintas zonas del organismo son muy notables. En el plasma el pH medio es de 7,4. (pH fisiológico), en el sistema digestivo oscila entre valores 1 – 3 en el estómago, debido a la secreción clorhídrica, a valores de alrededor de 8 en el intestino delgado, donde los procesos de absorción son más importantes. Por ello, la absorción de un fármaco no es igualmente efectiva en las distintas partes del sistema digestivo, lo que debe tenerse en cuenta en la elección de la vía de administración y características físico químicas del fármaco como: constante de hidrofobia (solubilidad en medios lípidos), coeficiente de reparto (P) que permite cuantificar el balance entre la hidrofilia y la lipofilia de una molécula., así los valores de $P > 1$ indican que el compuesto es más soluble en lípidos que en agua (lipófilo o hidrófobo), por el contrario de $P < 1$ indican una mayor solubilidad en agua que en lípidos (hidrófilos), el coeficiente de distribución se denomina así al P experimental en los compuestos que se ionizan a $\text{pH} = 7,4$.²²

2.5. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS

2.5.1. Principio activo

El omeprazol, es un polvo blanco a blanquecino. Funde entre 150 y 160° C, con descomposición. Soluble en diclorometano; moderadamente soluble en metanol y en alcohol; muy poco soluble en agua.²³

En su forma pura (recristalizado de acetonitrilo) presenta un punto de fusión de 156° C.²³ La estructura química del Omeprazol se muestra en el Anexo 1.²⁴

2.5.2. Excipientes

- **Bicarbonato de sodio.**

Polvo cristalino blanco. Estable en aire seco, pero se descompone lentamente en aire húmedo. Recién preparadas con agua fría y sin agitar, sus soluciones son alcalinas al tornasol. La alcalinidad aumenta cuando se dejan en reposo las soluciones. Soluble en agua; insoluble en alcohol.²³

Uso farmacéutico o cosmético y sus porcentajes: Se utiliza como desintegrante en tabletas de 5 – 15%, como agente alcalinizante. Asimismo, en pastas dentales como sustancias especiales para evitar manchas en los dientes, en proporciones de 0,1 – 0,5%.²⁵

- **Sacarina sódica**

Cristales blancos o polvo cristalino blanco. Es inodoro o tiene un olor aromático leve, y un sabor intensamente dulce, aún en soluciones diluidas. Su solución

diluida es aproximadamente 300 veces más dulce que la sacarosa. En polvo, por lo general, contiene aproximadamente una tercera parte de la cantidad teórica de agua de hidratación como resultado de la eflorescencia. Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol.²³

Uso farmacéutico o cosmético y sus porcentajes: Se usa en preparados farmacéuticos como edulcorante generalmente a 0,01% como sustituto del azúcar en preparaciones para diabéticos. En suspensiones se usa hasta 0,5%. En la elaboración de tabletas se usa como edulcorante hasta 0,07%.²⁵

- **Goma xantán**

Polvo de color crema. Sus soluciones en agua son neutras al tornasol. Soluble en agua caliente o fría.²³

Uso farmacéutico o cosmético y sus porcentajes: La goma de xantán es un polímero empleado en cosmética como espesante de 1 – 0,2% en champús, lociones y acondicionadores. Se emplea como emulsificante. Se usa como estabilizador de 0,7 – 1,0% en pastas dentales, es utilizado como agente de suspensión en cremas en concentraciones que van de 0,2 – 0,5%.²⁵

- **Agua purificada**

Líquido transparente, incoloro e inodoro. Categoría del NF: Disolvente.²³

2.6. MATERIAL DE ENVASE

Es el material a utilizar en el envasado de un producto farmacéutico. Se clasifican en:

- **Envases primario:** se define como envase primario a aquel que se encuentra en contacto directo con el medicamento.⁵ Son diseñados acorde a la forma farmacéutica, volumen o cantidad del producto a envasar, de manera que permita su correcta dosificación, además de cumplir ciertas características como: no reaccionar con el preparado variando su composición, no ceder componentes que afecten estabilidad y por lo tanto calidad del producto para el cual ha sido seleccionado. Además, este envase debe contener toda la información necesaria del producto.²⁶

Los envases primarios son fabricados a partir de materiales como plástico, vidrio y metal. Sus funciones son contener; proteger de factores externos como luz y temperatura; identificar; facilitar manipulación y distribución de los fármacos.²⁶

- **Envase secundario:** se define como el embalaje en el que se encuentra incluido el envase primario.⁵ Juega un papel en la protección del producto y

también informa sobre las características de éste. Frecuentemente, este tipo de envase se desecha después de adquirir el producto.²⁶

2.6.1. Materiales plásticos

En la actualidad existe una variedad significativa de polímeros utilizados en diversas aplicaciones en productos de uso común, pero para el campo farmacéutico, los materiales plásticos empleados en la fabricación de envases para el acondicionamiento primario de los medicamentos, deben poseer características especiales que garanticen calidad en el producto que contendrán. Lo cual uno de los materiales más utilizados para los envases primarios es el PET.²⁶

Poliétilentereftalato (PET): Transparencia, alta cristalinidad, buena resistencia química y estabilidad en intemperie; presenta excelente barrera al oxígeno y migración de productos envasados. La biorientación que se produce en el material durante en el proceso de transformación de inyección – estirado – sople, es quien le confiere al PET, una elevada resistencia mecánica, por lo que presenta alta rigidez, dureza y resistencia a los esfuerzos permanentes.²⁶

Usos: En la elaboración de envases para medicamentos y cosméticos, ya que, debido a su gran versatilidad tecnológica y dependiente del producto a envasar, así como de las condiciones climáticas del mercado (temperatura, humedad, nivel de automatización, condiciones de almacenamiento), permite optimizar diseño y peso del envase, adecuándolo de esta manera a las necesidades requeridas.²⁶

2.7. SUSPENSIÓN

Las suspensiones farmacéuticas son sistemas heterogéneos y termodinámicamente inestables en los que las partículas suspendidas tienden a sedimentar, dando lugar a una forma en la que no existe uniformidad de dosis. Los parámetros que describen la estabilidad física de las suspensiones se relacionan estrechamente. El tamaño de partícula de la fase dispersa es uno de los más importantes, ya que influye directamente en la velocidad de sedimentación, además de influir en la viscosidad y la capacidad de floculación del sistema, que a su vez se relacionan con el comportamiento de flujo, la sedimentación y la redispersabilidad.²⁷

2.8. ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Estabilidad de medicamentos implica la constancia en el contenido de principio activo y la ausencia de cambios en la presentación de las formas farmacéuticas,

durante su almacenamiento y transporte, en un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas, así como durante un período de tiempo establecido.²⁸

El concepto de estabilidad de medicamentos puede entenderse como el tiempo en el cual el contenido declarado para una forma farmacéutica, disminuye en un 10%, considerando este porcentaje en base al principio activo más lábil o sensible a la degradación. El tiempo de estabilidad regularmente se estima en 3 años. La fecha de caducidad, corresponde al tiempo en el que el medicamento aún conserva sin alteración el 90% del principio activo.²⁸

La estabilidad de los productos farmacéuticos terminados, dependen por una parte de factores ambientales, como temperatura, humedad y luz ambiental; de factores relacionados con el producto, tales como, las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes, la forma farmacéutica, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de empaque. Por lo cual la elección del material de empaque puede tener un efecto profundo sobre la estabilidad de los productos farmacéuticos.²⁹

2.8.1. Estabilidad de las formulaciones magistrales orales

Es importante tomar en cuenta para una correcta formulación, la estabilidad de los componentes activos e inactivos y la prevención de contaminación microbiana. La estabilidad del componente activo en el producto final es un factor de gran importancia para el formulador, en general, las drogas son menos estables en medios acuosos (o líquidos en general) que en el estado sólido; por lo tanto, es fundamental estabilizar y preservar en particular las soluciones, las suspensiones y las emulsiones que contengan agua. En estos productos pueden producirse ciertas reacciones químicas simples, como la interacción entre los componentes, la interacción entre el envase y producto, que puede alterar el pH del producto y, en caso de componentes sensibles al pH provocar la formación ulterior de precipitados o de una reacción directa con agua.²⁸

Es importante para las formulaciones líquidas determinar recuentos de microorganismos y la presencia de indicadores específicos de contaminación bacteriana como es la ausencia de *E. coli*, para suspensiones y soluciones orales.²⁸

2.8.2. Tipos y condiciones de estabilidad

Tabla 1. Tipos y condiciones de estabilidad.⁵

Tipo de estabilidad	Condiciones que debe mantener el producto a lo largo de la vida útil
Química	Cada ingrediente activo retiene su identidad química y la potencia indicada, dentro de los límites de las especificaciones.
Física	Se mantienen las propiedades físicas indicadas originalmente, incluyendo apariencia, palatabilidad, uniformidad y disolución.
Microbiológica	Son retenidas, según corresponda, la esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano. Los agentes antimicrobianos presentes retienen su efectividad.
Terapéutica	El efecto terapéutico permanece invariante.
Toxicológica	No hay incremento significativo en la toxicidad.

2.8.3. Estudios de estabilidad en suspensiones orales

De acuerdo con la D.S. N° 031. MINSA/DIGEMID. V-01. (Directiva sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos), establece para las suspensiones orales, los siguientes ensayos:³⁰

- **Aspecto:** deberá observarse ausencia de partículas extrañas⁷, además, dentro de este ensayo se consideran las siguientes evaluaciones: color, olor y sabor.³¹
- **pH:** Valor dado por un instrumento potenciométrico apropiado, adecuadamente normalizado.²³
- **Valoración:** Es realizar el análisis cuantitativo del principio activo al menos cuando el margen terapéutico es estrecho. Habitualmente se utilizan las técnicas que figuran en las farmacopeas, entre los cuales uno de los métodos más utilizados es: HPLC, IR, GC, etc.⁵
- **Límite microbiano** (Inicio y final): Es de gran interés determinar la carga microbiana de los productos farmacéuticos no estériles porque ésta es fuente de enfermedades agregadas debido a que se han reportado efectos adversos provocados por dichos microorganismos.³²

Se ha comprobado que la presencia de un gran número de microorganismos puede reducir la calidad de productos farmacéuticos. Por ejemplo: cambios de color, olor, sabor y la producción de toxinas o micotoxinas que pueden ocurrir cuando el contenido microbiano no está controlado, por lo que se hace necesario mantener los productos dentro de los límites permisibles.³²

Los preparados que contienen agua, presentan un problema diferente al de las formas secas; pues constituyen un medio más adecuado para el desarrollo de bacterias y hongos.³²

Para un producto terminado, un control microbiológico proporciona un aseguramiento adicional de la calidad y estabilidad de un producto, y solo una muestra representativa de cada lote es probada.³²

En base a las especificaciones oficiales detalladas en la USP 38, respecto a los límites microbianos para formas farmacéuticas no estériles; se muestra el siguiente cuadro con las especificaciones a seguir para evaluar la estabilidad microbiológica de las suspensiones orales.

Tabla 2. Especificaciones microbiológicas para suspensiones orales.²³

Determinaciones	Especificaciones
Recuento total de microorganismos aerobios	< 100 UFC/mL
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	< 100 UFC/mL
Detección de <i>Escherichia coli</i>	Ausente

2.8.3.1. Inestabilidad física, química y microbiológica

a) Inestabilidad física: Las preparaciones magistrales pueden ser susceptibles a la sedimentación de los fármacos insolubles y de los auxiliares de formulación, causando endurecimiento y dificultad para la redispersión, lo que conduce a dosificaciones erráticas. Es importante tener en cuenta el cambio de olor y color como manifestación de inestabilidad, así como el cambio de pH y el posible impacto en la estabilidad.¹

b) Inestabilidad química: Los fármacos en preparaciones magistrales líquidas pueden ser susceptibles a reacciones químicas que conducen a la degradación. Las reacciones más comunes son la hidrólisis, la oxidación y reducción. Por lo general, la velocidad o el tipo de reacción se ven influenciadas por el pH y otros factores que pueden aumentar la velocidad de reacción, como la presencia de trazas de metales que catalizan la oxidación o la exposición a la luz que cataliza la degradación oxidativa. La tasa de degradación química por lo general aumenta con la temperatura, un factor que es la base para los ensayos de estabilidad acelerada de formulaciones farmacéuticas.¹

c) Inestabilidad microbiológica: El crecimiento microbiano en una preparación magistral puede causar mal olor y turbidez, afectando adversamente la

aparición y estabilidad. Además, un alto número de microorganismos pone en riesgo a los pacientes especialmente a los inmunodeprimidos. Los subproductos del metabolismo microbiano pueden causar un cambio en el pH de la preparación y reducir la estabilidad química y solubilidad del fármaco. La contaminación microbiana durante la preparación debe ser minimizada mediante el uso de equipo limpio, agua estéril y evitar la contaminación de materias primas y envases.¹

2.9. CROMATOGRAFÍA

Las técnicas de separación cromatográfica, son métodos de separación de múltiples etapas en los que los componentes de una muestra se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria y la otra móvil. La fase estacionaria puede ser un sólido, un líquido absorbido sobre un sólido o un gel. La fase estacionaria puede estar empacada en una columna, extendida como una capa, distribuida como película o aplicada mediante otras técnicas. La fase móvil puede ser gaseosa o líquida o un fluido supercrítico. La separación puede basarse en adsorción, distribución de masa (partición) o intercambio iónico; o puede basarse en diferencias entre las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, tales como tamaño, masa o volumen.²³

Los tipos de cromatografía útiles en el análisis cualitativo y cuantitativo que se emplean en los procedimientos cromatográficos de la USP son: cromatografía en columna, de gases, en papel, en capa delgada (incluyendo la cromatografía en capa delgada de alta resolución) y de líquidos presurizados (comúnmente llamada cromatografía líquida de alta presión o alta resolución).²³

2.9.1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es una técnica de separación muy utilizada debido a su gran versatilidad, ya que cubre un amplio espectro de aplicaciones, con rapidez y con excelentes resultados, siendo además un muy buen método analítico cuantitativo. Mediante HPLC se separan los componentes de una mezcla, en base a la migración diferencial de los mismos, en un sistema que consta de dos fases, una móvil, que fluye continuamente en una determinada dirección, y otra estacionaria, que permanece fija.⁵

En HPLC se usan columnas de acero inoxidable, de diámetro muy reducido, por ejemplo 2 mm, rellenas de materiales cuyas partículas tienen un tamaño no mayor de 30 -40 μm , usualmente entre 3 – 10 μm . Este tipo de columna ofrece una gran resistencia al flujo de la fase móvil, o sea una gran caída de presión.

Por esta razón es necesario emplear sistemas de bombeo de alta presión (hasta 6000 psi) que hagan fluir la fase móvil a una velocidad razonable a través de la columna. La cantidad de fase estacionaria dentro de la columna es pequeña, por lo que se requiere que la muestra también sea pequeña, en el rango de μg a pocos mg .⁵

La muestra se introduce en el sistema mediante válvulas de inyección. Un detector, colocado a la salida de la columna, proporciona un registro continuo de la composición del líquido que sale, por lo que permite obtener un cromatograma que se utiliza para identificar y cuantificar los componentes de la muestra.⁵

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. UBICACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó en el Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos (CEDACMEF) de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de octubre a diciembre del 2016.

3.2. POBLACIÓN

La población está constituida por las fórmulas magistrales de omeprazol 20 mg/5 mL en suspensión oral, que son elaboradas en el laboratorio farmacéutico Maspharma de Ayacucho – Perú.

Criterios de inclusión:

- Suspensión oral de Omeprazol 20 mg/5 mL preparados en el mismo día.

Criterios de exclusión:

- Suspensión oral de Omeprazol 20 mg/5 mL preparados hace 30 días o más.

3.3. MUESTRA

Tres lotes de 500 mL de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, teniendo en cuenta las fórmulas más recientes elaboradas en el laboratorio Maspharma de Ayacucho – Perú.

Criterio de muestreo: Probabilístico

3.4. METODOLOGÍA Y RECOLECCIÓN DE DATOS

3.4.1. Elaboración de las fórmulas magistrales

Se procedió primero a calcular lo respectivo, para elaborar tres lotes de 500 mL con una concentración de omeprazol de 20 mg/5 mL, lo cual se procedió de acuerdo a la técnica propia del laboratorio MasPharma.

- Primero se dispersó lentamente 1,25 g de goma Xantán en 123,75 mL de agua. Se agitó bien y luego se procedió a calentar a 50° C. (Fase 1)

- Luego se procedió a dispersar 42,0 g de bicarbonato de sodio en el agua de la fórmula (P/V). Añadiendo la sacarina sódica. Esta dispersión no quedó disuelta ya que supera la concentración de saturación. (Fase 2)
- Seguidamente se procedió a pesar y vaciar el omeprazol en un mortero, se agregó una pequeña cantidad de la solución (Fase 2) y a mezclar completamente. (Fase 3)
- Luego se incorporó la solución (Fase 3) sobre la solución (Fase 1) y envasar. Una vez realizados los tres lotes de las preparaciones extemporáneas, han sido envasados 120 mL en frascos PET ámbar con tapa rosca plástica e identificados. En la siguiente tabla, se describe la fórmula cuali-cuantitativa para el preparado magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral.

Tabla 3. Fórmula cuali-cuantitativa para la formulación magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral

Insumo	Concentración (%)	Cantidad	Unidad
Omeprazol (p.a.)	0,4	2,0	g
Bicarbonato de sodio	8,4	42,0	g
Goma xantán solución acuosa 1%	25	125	g
Sacarina sódica	0,2	1,0	g
Agua purificada	66,0	330	mL

3.4.2. Análisis y muestreo de las fórmulas magistrales

De acuerdo al estudio sobre la estabilidad del omeprazol de 2 mg/mL suspensión oral realizado por Quercia Robert y colaboradores, se tomó como referencia para realizar el estudio de estabilidad del Omeprazol de 20 mg/5 mL, lo cual, las fórmulas magistrales fueron analizadas para tomar los datos del tiempo inicial, y luego fueron sometidas a condiciones de estudio, $5 \pm 3^\circ \text{C}$ y temperatura ambiente. Posteriormente se realizaron muestreos a los 7, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 30 días, para su análisis físico, químico y microbiológico.³³

3.4.3. Evaluación de la estabilidad

3.4.3.1. Determinación de la estabilidad física

La estabilidad física se determinó por observaciones directas a través de los siguientes ensayos:

a. Ausencia de partículas extrañas

Se cogió una cantidad suficiente de muestra y se colocó en una placa petri, se observó y determinó, si hay presencia o no de partículas extrañas en la muestra.

b. Color, olor y sabor

Se cogió una cantidad suficiente de muestra y se colocó en un vaso precipitado, se observó y determinó el color, olor y sabor.

c. pH

Se utilizó el potenciómetro para medir pH, según la USP las mediciones se hacen a $25 \pm 2^\circ \text{C}$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, lo cual también especifica antes de realizar la medición del pH el equipo debe estar calibrado. Lo cual debe cumplir de acuerdo especificación dada en la monografía individual del omeprazol suspensión oral. pH <791>: 7,5 – 8,5.²³

3.4.3.2. Determinación de la estabilidad química²³

Valoración de omeprazol suspensión oral por HPLC (USP)

Condiciones cromatográficas:

Longitud o detector: UV 302 nm

Columna: 3,9 mm x 15 cm; relleno L1 de 4 μm (C_{18})

Temperatura de la columna: 35°C

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 5 μL

Solución A: Se preparó una solución amortiguadora de fosfato monobásico de sodio 50 mM, ajustada a un pH de 8,5 con ácido fosfórico diluido.

Fase móvil: Se preparó una solución de Acetonitrilo y Solución A (25:75). Se filtró por membrana de Nylon 0,2 μm de porosidad y se desgasificó por 5 minutos.

Solución madre del estándar: Se procedió a pesar una cantidad equivalente de 25 mg de Omeprazol estándar de referencia y fueron transferidos a una fiola de 25 mL. Luego se añadió 10 mL de fase móvil, seguidamente se mandó a sonicar por 5 minutos y se completó a volumen con la fase móvil y mezclar, filtrar por membrana de Nylon 0,2 μm de porosidad. (Concentración aproximada: Omeprazol 1,0 mg/mL)

Solución estándar: Se transfirió 2,5 mL de la solución madre del estándar a una fiola de 50 mL y se procedió a completar a volumen y mezclar con fase móvil, luego se filtró por membrana de Nylon 0,2 μm de porosidad. (Concentración aproximada: Omeprazol 0,05 mg/mL = 50 $\mu\text{g/mL}$)

Solución muestra: Primero se agitó meticulosamente de forma manual cada frasco de suspensión oral. Luego se transfirió 2,5 mL de suspensión oral a una

fiola de 50 mL, seguidamente se completó a volumen y se mezcló con fase móvil. Luego se llegó a transferir 2,5 mL de esta solución a una fiola de 10 mL y completar a volumen con fase móvil, mezclar y filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: Omeprazol 0,05 mg/mL = 50 µg/mL). Para determinar el porcentaje de omeprazol en suspensión oral, se tomó en cuenta la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{\text{Área}_{mp}}{\text{Área}_{std}} \times \frac{W_{std}}{\text{Diluc}_{std}} \times \text{Pot}\%t/c \times \frac{\text{Diluc}_{mp}}{W_{mp}}$$

Donde:

Área_{mp}: Área de la muestra en análisis

Área_{std}: Área del estándar

W_{std}: Peso del estándar

Diluc_{std}: Diluciones del estándar

Pot%t/c: Potencia del estándar

Diluc_{mp}: Diluciones de la muestra

W_{mp}: Peso de la muestra en análisis

Criterios de aceptación: La suspensión oral de omeprazol contiene no menos de 90,0% y no más de 110,0%.

3.4.3.3. Determinación de la estabilidad microbiológica

a. Recuento total de microorganismos aerobios:²³

Preparación de las placas con agar:

1. Primero se procedió a verter en cada una de las placas 15 mL de Agar Soya Caseína (ambas previamente esterilizadas en autoclave a 121° C por 15 minutos), fundido y enfriado a 45° C. Luego se dejó solidificar e incubar en posición invertida a 32,5 ± 2,5° C (30 – 35° C) por tres a cinco días, para comprobar que no estén contaminados.

Preparación de las muestras:

2. Primero se procedió agitar las muestras hasta obtener una solución homogénea.
3. Luego se transfirió 2,5 mL de la muestra y se añadió a una fiola que contiene 22,5 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Luego se llega a homogenizar. Rótulo 10⁻¹.
4. Con una pipeta estéril y con el uso de las tiras indicadoras de pH se determinó el pH de la dilución anterior. El mismo que estuvo entre 6 y 8.
5. Luego se transfirió con una pipeta estéril, 2,5 mL de la dilución 10⁻¹ a una fiola con 22,5 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Se agitó y rotuló 10⁻².

6. Luego se transfirió con una pipeta estéril, 2,5 mL de la dilución 10^{-2} a una fiola con 22,5 mL de buffer fosfato pH 7,2 estéril. Se agitó y rotuló 10^{-3} .
7. Con una pipeta estéril se tomó 1 mL de las diluciones de la muestra 10^{-1} , 10^{-2} y 10^{-3} , y se les colocó en placas petri con agar preparadas y esterilizadas previamente, luego se dejó incubar en posición invertida a $32,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ ($30 - 35^\circ \text{C}$) por tres a cinco días, llevándose el análisis por duplicado en cada una de las diluciones.

Especificación: $\leq 100 \text{ UFC/mL}$

b. Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras:²³

Preparación de las placas con agar:

1. Primero se procedió a verter en cada una de las placas 15 mL de Agar Sabouraud Dextrosa (ambas previamente esterilizadas en autoclave a 121°C por 15 minutos), fundido y enfriado a 45°C . Luego se dejó solidificar e incubar sin invertir a $22,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ ($20 - 25^\circ \text{C}$) por cinco a siete días, para comprobar que no estén contaminados.

Preparación de las muestras:

1. Se procedió de la misma forma descrita para el recuento total de microorganismos aerobios, desde el paso 1 al 6.
2. Con una pipeta estéril se tomó 1 mL de las diluciones de la muestra 10^{-1} , 10^{-2} y 10^{-3} , y se les colocó en placas petri con agar preparadas y esterilizadas previamente, luego se dejó incubar sin invertir a $22,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ ($20 - 25^\circ \text{C}$) por cinco a siete días, llevándose el análisis por duplicado en cada una de las diluciones.

Especificación: $\leq 100 \text{ UFC/mL}$

c. Ausencia de *Escherichia coli*:²³

Preparación de las placas con agar:

1. Primero se procedió a verter en cada una de las placas 15 mL de Agar MacConkey (ambas previamente esterilizadas en autoclave a 121°C por 15 minutos), fundido y enfriado a 45°C . Luego se dejó solidificar e incubar en posición invertida a $32,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ ($30 - 35^\circ \text{C}$) por 18 a 72 horas, para comprobar que no estén contaminados.

Preparación de las muestras:

1. Primero se llegó a transferir 2,5 mL de la muestra y añadirlos a una fiola que contenga 22,5 mL de buffer fosfato pH 7,2 estériles, luego agitar el frasco vigorosamente hasta homogenizar.

2. Luego con una pipeta estéril y con el uso de las tiras indicadoras de pH se determinó el pH de la dilución anterior. El mismo debe estar entre 6 y 8.
3. Luego se llegó a transferir con una pipeta estéril 2,5 mL de la mezcla anterior a una fiola que contenga 22,5 mL de Caldo Digerido de Caseína y Soja, y agitar el frasco vigorosamente hasta homogenizar.
4. Seguidamente se procedió a incubar a $32,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ ($30 - 35^\circ \text{C}$) por 18 a 24 horas.
5. Pasado el tiempo establecido se llegó a agitar la mezcla anterior y transferir 0,5 mL a una fiola con 50 mL de Caldo MacConkey. Seguidamente se llevó a incubar a $42 - 44^\circ \text{C}$ por 24 a 48 horas.
6. Después del tiempo establecido se llegó a agitar la mezcla incubada y hacer un aislamiento de 1 mL a partir del Caldo MacConkey a una placa con Agar MacConkey, seguidamente a incubar a $32,5 \pm 2,5^\circ \text{C}$ ($30 - 35^\circ \text{C}$) por 18 a 72 horas.
7. El crecimiento de colonias indica la posible presencia de *E. coli*. Las colonias de coliformes en Agar MacConkey son de color rojo ladrillo, eventualmente rodeadas de zonas de bilis precipitada.
8. Si no hay colonias típicas, la muestra cumple con los requisitos en cuanto a ausencia de coliformes.

Especificación: Ausencia de *E. coli*.

3.4.4. Tipo de investigación

Experimental, de tipo pre-experimental con pre y post-prueba.

$$G_{S.E.} \quad O_{F, Q, M}^{t_0} \quad X_{T^\circ} \quad O_{F, Q, M}^{t_t}$$

Donde:

G: Grupo de sujetos

X: Tratamiento, estímulo o condición experimental

O: Medición experimental

3.5. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados mediante el programa Microsoft Excel y SPSS 20. Los datos cualitativos como las características organolépticas, se reportaron en cuadros. Para los datos de pH y cuantificación de omeprazol en suspensión oral se calculó la media y el error estándar de la media. Los resultados de control microbiológico como unidades formadoras de colonias (UFC) se reportaron en cuadros.

Se realizaron las pruebas de ANOVA y tukey para los valores de pH y porcentaje de omeprazol con un nivel de significancia de 0,05 para comparar los valores al inicio y al final del estudio de la evaluación de la estabilidad.

IV. RESULTADOS

Tabla 4. Características organolépticas y valores de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.

Tiempo de muestreo	Lote	Color	Olor	Sabor	pH	Partículas extrañas
Inicio	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,39	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,40	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,38	Ausente
7 días	1	Blanco-amarillo	N.P.	Amargo	8,31	Ausente
	2	Blanco-amarillo	N.P.	Amargo	8,30	Ausente
	3	Blanco-amarillo	N.P.	Amargo	8,29	Ausente
14 días	1	Ámbar	N.P.	Amargo	8,19	Ausente
	2	Ámbar	N.P.	Amargo	8,24	Ausente
	3	Ámbar	N.P.	Amargo	8,22	Ausente

N.P.= No presenta

Tabla 5. Características organolépticas y valores de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.

Tiempo de muestreo	Lote	Color	Olor	Sabor	pH	Partículas extrañas
Inicio	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,39	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,40	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,38	Ausente
7 días	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,33	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,35	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,34	Ausente
14 días	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,32	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,33	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,32	Ausente
16 días	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,32	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,32	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,31	Ausente
18 días	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,31	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,31	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,30	Ausente
20 días	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,30	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,31	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,30	Ausente
22 días	1	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,29	Ausente
	2	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,30	Ausente
	3	Blanquecino	N.P.	Amargo	8,29	Ausente
24 días	1	Blanco-amarillo	N.P.	Amargo	8,27	Ausente
	2	Blanco-amarillo	N.P.	Amargo	8,29	Ausente
	3	Blanco-amarillo	N.P.	Amargo	8,28	Ausente
30 días	1	Ámbar	N.P.	Amargo	8,23	Ausente
	2	Ámbar	N.P.	Amargo	8,25	Ausente
	3	Ámbar	N.P.	Amargo	8,24	Ausente

N.P.= No presenta

Tabla 6. Resultados de la cuantificación en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.

Lote	Tiempo		
	0 días	7 días	14 días
1	99,10 ± 3,32	94,70 ± 1,17	92,37 ± 6,51
2	99,37 ± 1,17	94,36 ± 1,56	91,50 ± 3,61
3	99,85 ± 4,54	95,14 ± 2,59	89,97 ± 4,46
\bar{x}	99,44 ± 1,74*	94,74 ± 1,00*	91,28 ± 2,68*

ANOVA, $p = 0,000007432$

Tabla 7. Resultados de la cuantificación en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.

Lote	Tiempo									
	0 días	7 días	14 días	16 días	18 días	20 días	22 días	24 días	30 días	
1	99,10 \pm 3,3	97,71 \pm 3,4	97,26 \pm 3,6	96,90 \pm 1,6	96,20 \pm 4,7	96,18 \pm 1,8	96,01 \pm 4,0	94,94 \pm 0,7	91,47 \pm 1,8	
2	99,37 \pm 1,2	98,80 \pm 1,7	96,92 \pm 1,8	96,19 \pm 3,1	96,16 \pm 3,2	96,05 \pm 2,4	95,84 \pm 2,5	94,67 \pm 2,8	91,12 \pm 2,4	
3	99,85 \pm 4,5	97,55 \pm 2,5	97,28 \pm 1,7	96,52 \pm 1,2	96,47 \pm 1,3	96,01 \pm 1,7	95,60 \pm 3,2	94,99 \pm 0,4	91,49 \pm 3,2	
\bar{x}	99,44 \pm 1,7*	98,02 \pm 1,4*	97,16 \pm 1,3*	96,54 \pm 1,1*	96,28 \pm 1,8*	96,08 \pm 1,0*	95,82 \pm 1,7*	94,87 \pm 0,9*	91,36 \pm 1,3*	

ANOVA, $p = 5,85 \text{ E-}10$

Tabla 8. Datos de estabilidad microbiológica de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.

Tiempo de muestreo	Lote	Microorganismos aerobios	Hongos	
			filamentosos y levaduras	<i>Escherichia coli</i>
Inicio	1	0 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
	2	0 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
	3	17 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
Final	1	0 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
	2	17 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
	3	0 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente

Tabla 9. Datos de estabilidad microbiológica de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ$ C, Ayacucho 2016.

Tiempo de muestreo	Lote	Microorganismos aerobios	Hongos filamentosos y levaduras	<i>Escherichia coli</i>
Inicio	1	0 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
	2	0 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
	3	17 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
Final	1	0 UFC/mL	17 UFC/mL	Ausente
	2	17 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente
	3	0 UFC/mL	0 UFC/mL	Ausente

V. DISCUSIÓN

En la actualidad, existen formas farmacéuticas que han evolucionado tecnológicamente, con el fin de mejorar la entrega de fármacos, para reducir efectos adversos y hacerlos más efectivos. Sin embargo, aún existe la limitación de la dosificación y el uso de medicamentos en pediatría, lo que en el ámbito clínico y hospitalario ha llevado al farmacéutico a adecuar la forma de entrega generalmente para hacer asequible su administración en niños.¹ La industria farmacéutica ofrece cada vez más especialidades multidosis, con el objetivo de cubrir la mayoría de las dosificaciones y formas farmacéuticas. Sin embargo hay un grupo especial de enfermos, la población pediátrica y sobretodo neonatal, para el que a veces, no se dispone de las dosificaciones y/o formas farmacéuticas idóneas.² Para ello la formulación magistral permite recuperar sustancias dejadas de fabricar, asociar y dosificar adecuadamente. Usualmente las formulaciones magistrales líquidas son más fáciles de administrar y poseen más flexibilidad para su dosificación. Cada preparación debe contener excipientes que aseguren la estabilidad física y química de las preparaciones.¹

Los estudios de estabilidad de las fórmulas magistrales elaborados en el ámbito hospitalario y en las oficinas de farmacia, son escasos, debido a ser preparaciones con concentraciones variables de principios activos y excipientes heterogéneos.³ De tal manera que los estudios de estabilidad son necesarios para asegurar que una materia prima o una formulación mantenga su integridad, identidad, potencia, calidad y pureza, frente a dichos factores, durante el período de vida útil asignado.⁵

En el mercado peruano no es comercializada una forma farmacéutica líquida de omeprazol porque su estabilidad como tal es limitada, de forma que se realizó una formulación y se avanzó en la investigación de la estabilidad física, química y microbiológica.

Y teniendo en cuenta todas estas consideraciones, en el presente trabajo de investigación se evaluó la estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral.

La formulación de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, fueron elaboradas siguiendo el procedimiento de acuerdo a la técnica propia del laboratorio MasPharma, en lo cual se muestra en la tabla 3 la fórmula cuali-cuantitativa.

Durante el desarrollo del estudio de estabilidad física, en la tabla 4 para la condición de temperatura ambiente, se observaron cambios en el color de los tres lotes de las formulaciones magistrales durante los tiempos establecidos para su control, dado que no se mantuvieron visiblemente igual a las suspensiones preparadas inicialmente (En el tiempo inicial el color característico es blanquecino, luego en el tiempo de 7 días cambia de color a blanco-amarillo y en el tiempo de 14 días a color ámbar), así mismo en la tabla 5 para la condición de temperatura a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, se observaron cambios en el color de las tres fórmulas magistrales durante los tiempos establecidos para su control, dado que no se mantuvieron visiblemente igual a las suspensiones preparadas inicialmente (Estos cambios se notaron a partir del tiempo 24 días que cambió a color blanco-amarillo y en el último día de su análisis de 30 días a color ámbar), por lo que se consideró que este parámetro cambian significativamente según inspección visual. Mientras las preparaciones magistrales de los tres lotes almacenados a temperatura ambiente y a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, conservaron durante el tiempo de estudio, el olor (N.P.) y sabor amargo característico del Omeprazol incluido en la formulación de la misma, así mismo, al realizar el control de la presencia de partículas extrañas cumplen con lo establecido según con la inspección visual. Las temperaturas tuvieron influencia en el parámetro del color porque se mostraron cambios en los lotes, mientras no tiene influencia para los demás parámetros ya que las formulaciones no cambiaron sus características en el olor y sabor. Los datos de pH, evidencian homogeneidad entre los lotes (Tabla 4 – 5) y al mismo que se encuentran dentro de la especificación (7,5 – 8,5) USP 38, los datos fueron tomados con un potenciómetro calibrado, tomándose un solo valor tal como indican los procedimientos. Como se observa en la tabla 4 las suspensiones almacenados a temperatura ambiente durante 14 días, en los tres lotes se observa la tendencia a disminuir sus valores de pH. En comparación con las suspensiones almacenadas a $5 \pm 3^\circ \text{C}$ (Tabla 5) durante 30 días, en los tres lotes se observa la tendencia a disminuir pero no tan significativos, lo cual, los

valores del pH durante el estudio se muestran homogeneidad entre los lotes y dentro de la especificación, donde podemos concluir que las suspensiones de omeprazol en bicarbonato de sodio se mantienen más estables cuando se conservan a temperatura refrigerada. Según Martínez M., el omeprazol es susceptible de degradación-transformación en medios de reacción ácida y neutra. La semi-vida de degradación de omeprazol en soluciones acuosas a valores de pH inferior a cuatro es menor que diez minutos. Asimismo, a valores de pH neutro la degradación progresa rápidamente, a pH siete la semi-vida del Omeprazol es aproximadamente 14 horas, mientras que a valores de pH superiores la estabilidad en solución es mucho mejor.³⁴

Al realizar el análisis de varianza y prueba de tukey tal como se muestra en el anexo 8 y 9, se ha determinado la presencia de significancia estadística ($p < 0,05$) $p = 4,82E-05$ para los resultados de pH de las fórmulas almacenadas a temperatura ambiente, lo cual indica que los valores son diferentes entre ellos. En la prueba de tukey para la determinación del pH, indica que los valores en el tiempo 0, 7 y 14 días son diferentes, debido a que mientras transcurre el tiempo de almacenamiento va disminuyendo, sin embargo, esta dentro de la especificación USP 38.

En el anexo 10 y 11, se determina la presencia de significancia estadística ($p < 0,05$) $p = 1,86E-12$ para los resultados de pH almacenados a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, este valor indica que son diferentes entre ellos. En la prueba de Tukey para los resultados de pH indica que el tiempo 0 es diferente a los demás tiempos de estudio, el tiempo de 7 días es semejante al tiempo 14 días y que éste último a la vez es semejante a los tiempos de 16, 18 y 20 días, asimismo estos tres últimos son semejantes al tiempo 22 días, los tiempos de 20 y 22 días son semejantes al tiempo 24 días pero diferentes al tiempo 30 días, debido a que en los valores existen valores cercanos a esos tiempos, aunque durante los tiempos de estudio los valores van disminuyendo, sin embargo están dentro de la especificación USP 38.

Durante el estudio de la estabilidad química de las fórmulas magistrales, se procedió a cuantificar por medio de cromatografía líquida de alta resolución la concentración del principio activo, donde se realizó el tratamiento estadístico, análisis de varianza de un factor ANOVA y comprobación con test tukey.

En las tablas 6 y 7, se observan los resultados de las concentraciones de omeprazol almacenadas a temperatura ambiente y a $5 \pm 3^\circ \text{C}$ respectivamente.

En la tabla 6, resultados de omeprazol almacenadas a temperatura ambiente, se observan en promedio, que a tiempo cero (0 días) la concentración es de $99,44 \pm 1,74\%$, a 7 días es de $94,74 \pm 1,00\%$ y a 14 días es de $91,28 \pm 2,68\%$, lo cual esto significa que estadísticamente son diferentes, sin embargo se encuentran dentro de la especificación (90,0% - 110,0%) USP 38, aunque en el tiempo de 14 días el valor se encuentra al límite inferior de la especificación, lo cual podemos indicar que el tiempo adecuado de almacenamiento a esta temperatura sería de 10 a 12 días, pero viendo los resultados físicos que se muestran en la tabla 4, el color cambia a los siete días de almacenamiento, determinando así que el tiempo adecuado de almacenamiento a temperatura ambiente de estas formulaciones de omeprazol en suspensión oral sería de no más de siete días, ya que también las concentraciones se encuentran dentro de la especificación.

En la tabla 7, resultados de omeprazol almacenadas a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, se observan en promedio, que a tiempo cero (cero días) la concentración es de $99,44 \pm 1,74\%$, a siete días $98,02 \pm 1,4\%$, a 14 días $97,16 \pm 1,3\%$, a 16 días $96,54 \pm 1,1\%$, a 18 días $96,28 \pm 1,8\%$, a 20 días $96,08 \pm 1,0\%$, a 22 días $95,82 \pm 1,7\%$, a 24 días $94,87 \pm 0,9\%$ y a 30 días $91,36 \pm 1,3\%$, lo cual indica que estos valores son estadísticamente diferentes, sin embargo se encuentran dentro de la especificación (90,0% - 110,0%) USP 38, aunque en el tiempo de 30 días el valor se encuentra al límite inferior de la especificación, lo cual podemos indicar que el tiempo adecuado de almacenamiento a esta temperatura sería de 24 - 26 días, pero viendo los resultados físicos que se muestran en la tabla 5, el color cambia a los 24 días de almacenamiento, determinando así que el tiempo adecuado de almacenamiento a $5 \pm 3^\circ \text{C}$ de estas formulaciones de omeprazol en suspensión oral sería de 22 días, ya que también las concentraciones se encuentran dentro de la especificación y no varían por más de 5% de la especificación promedio.

Al realizar el análisis de varianza y prueba de tukey tal como se muestra en el anexo 12 y 13, se ha determinado la presencia de significancia estadística ($p < 0,05$) $p = 7,43\text{E}-06$ para los resultados de valoración o cuantificación del activo de las fórmulas almacenadas a temperatura ambiente, lo cual indica que los valores son diferentes entre ellos. En la prueba de tukey para el estudio de la cuantificación, indica que los valores en el tiempo 0, 7 y 14 días son diferentes, debido a que mientras transcurre el tiempo de almacenamiento va disminuyendo, aunque está dentro de la especificación (USP 38).

En el anexo 14 y 15, se determina la presencia de significancia estadística ($p < 0,05$) $p = 5,85E-10$ para el estudio de cuantificación del activo almacenados a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, este valor indica que son diferentes entre ellos. En la prueba de tukey para los resultados de la cuantificación de omeprazol, indica que el tiempo cero es semejante a los tiempos de 7, 14, 16 y 18 días así mismo estos últimos son semejantes a los tiempos de 20, 22 y 24 días, pero todos estos valores son diferentes al tiempo 30 días, debido a que en los valores existen valores cercanos a esos tiempos, aunque durante los tiempos de estudio los valores van disminuyendo, sin embargo están dentro de la especificación (USP 38).

Así, en el trabajo de Quercia Robert y col, en el estudio de estabilidad de omeprazol en un líquido oral preparada extemporáneamente, se prepararon suspensiones de omeprazol a partir de cápsulas de 20 mg se mezclaron con 50 mL de solución de bicarbonato de sodio al 8,4%, lo cuales se almacenaron a 24, 5 y -20°C por 30 días, los líquidos almacenados a 5 y -20°C no cambian en el color y no hubo cambios significativos en la concentraciones de omeprazol durante el período de estudio, pero el color del líquido almacenado a 24°C cambia de blanco a marrón y las concentraciones de omeprazol fue $< 90\%$ de la concentración inicial en día 18 días, lo cual concluyen que los líquidos preparados a partir de omeprazol en cápsulas mezclados con bicarbonato de sodio se mantuvieron estables durante un máximo de 14 días a 24°C y un máximo de 30 días a 5 y -20°C .³³ Con éste estudio podemos comparar que nuestras preparaciones extemporáneas de omeprazol en suspensión oral a partir de omeprazol base tiene menos tiempo de estabilidad tanto físico como químico. Dentro de la formulación contiene bicarbonato de sodio al 8,4%, ya que la administración simultánea de omeprazol con bicarbonato de sodio ha demostrado que el bicarbonato, al aumentar el pH gástrico, protege al omeprazol de su degradación y tanto su absorción como su comienzo de acción son más rápidos que con el omeprazol de liberación retardada.¹⁸ Además podemos decir que éste excipiente ayuda en mantener el pH establecida en las especificaciones (USP 38).

Conociendo estos resultados, podemos aclarar que la estabilidad del omeprazol se ve afectada por el calor (Temperatura), los disolventes orgánicos y en cierto grado por la luz.³⁵ Razón por la cual las formulaciones magistrales en suspensión oral de omeprazol, se envasaron en frascos PET ámbar.

Durante el desarrollo del estudio de estabilidad microbiológica en las tablas 8 y 9 se evidencian los resultados de las pruebas microbiológicas realizadas a las fórmulas magistrales en el tiempo inicial y final, almacenados a temperatura ambiente y a $5 \pm 3^\circ \text{C}$ respectivamente. Todas se encuentran dentro de las especificaciones, debido a las buenas condiciones de asepsia con las que se elaboraron y envasaron estas preparaciones, esto ha sido necesario para no afectar las propiedades farmacológicas del principio activo, y que los subproductos del metabolismo microbiano pueden causar un cambio en el pH de la preparación y reducir la estabilidad química y solubilidad del fármaco. La contaminación microbiana durante la preparación fue minimizada mediante el uso de equipos limpios, agua estéril y evitando la contaminación de materias primas y envases.

Es de gran interés determinar la carga microbiana de los productos farmacéuticos no estériles porque esta es fuente de enfermedades agregadas debido a que se han reportado efectos adversos provocados por dichos microorganismos. Muchos productos no estériles y sobretodo líquidos son un medio para el crecimiento para ellos, asimismo según estudios se ha comprobado que la presencia de un gran número de microorganismos puede reducir la calidad de productos farmacéuticos no estériles, por ejemplo: cambios de color, olor, sabor y la producción de toxinas que pueden ocurrir cuando el contenido microbiano no está controlado.

Para detectar si hay o no presencia de microorganismos en nuestras formulaciones, usualmente se realiza el cultivo o siembra de muestras en medios adecuados de acuerdo a las técnicas establecidas por las normas. Por ejemplo, para visualizar el crecimiento de microorganismos en medios líquidos, el aumento del número de bacterias se visualiza como turbidez y/o formación de sedimento o película en los cultivos. En cambio, en medios agarizados el aumento del número de bacterias produce colonias macroscópicamente visibles, algunas de cuyas características (tamaño, forma, color, etc.) pueden contribuir a la identificación del microorganismo.³⁵

Según Cerra H. y colaboradores, las siembras de las muestras, se pueden hacer por dos técnicas: por diseminación sobre la superficie del medio ya gelificado y secado, contenido en la placa, de volúmenes de 0,1 – 0,5 mL de las diluciones correspondientes, o también en profundidad, incorporando el inóculo en un volumen de medio fundido, manteniendo a temperaturas compatibles con la

viabilidad microbiana (aproximadamente 45° C), que luego se vuelca en una placa de Petri y se deja gelificar. Los volúmenes inoculados pueden ser de hasta el 10% del volumen del medio.³⁵ Lo cual en este trabajo se realizó la técnica por diseminación sobre la superficie del medio ya gelificado previamente incubado en posición invertida a 32,5 ± 2,5° C (30 – 35° C) por 3 a 5 días, para realizar el recuento total de microorganismos aerobios, a 22,5 ± 2,5° C (20 – 25° C) por cinco a siete días para el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, y a 32,5 ± 2,5° C (30 -. 35° C) por 18 a 72 horas, para determinar la presencia o no de *Escherichia coli*, todo esto con la finalidad de comprobar que no estén contaminados y así no confundir con los resultados.

Cuando se realizó el estudio microbiológico se comprobó que no hubo crecimiento microbiano, es decir, que cumplen con las especificaciones dadas por la normativa USP 38. Para llegar a estos resultados confiables se realizaron las pruebas teniendo en cuenta los factores que modifican o influyen sobre la velocidad de crecimiento de los microorganismos. Entre los principales factores que influyen o modifican sobre la velocidad de crecimiento de los microorganismos debe considerarse la calidad y cantidad de los nutrientes disueltos en el medio de cultivo, cualitativamente estos nutrientes deben proveer todos los elementos químicos que necesitan los microorganismos (carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno, azufre, iones inorgánicos, etc.) para biosintetizar sus componentes, y la energía necesaria para llevar a cabo sus funciones. Por otra parte, la concentración de cada uno de esos componentes químicos influye sobre la velocidad de crecimiento, en general puede definirse una concentración óptima para cada nutriente, que es aquella que produce la mayor velocidad de crecimiento en determinadas condiciones, ya que frente a ello se trabajó con los medios de cultivo adecuados y descritos en la normativa. Así mismo, el pH es otro de los factores que influyen en la velocidad de crecimiento de los microorganismos, aunque algunas bacterias pueden crecer a pH 1,0 y otras a pH 11,0; la mayoría de las especies bacterianas crecen en un rango estrecho de pH. Cada especie crece en un rango definido de pH y, posee un pH óptimo de crecimiento: las *acidófilas* entre 0 y 5,5; las *neutrófilas* entre 5,5 y 8,0 y las *alcalófilas* entre 8,5 y 11,5. En general, una disminución del pH produce una disminución de la velocidad de crecimiento.³⁵ Los cambios de pH del medio pueden modificar la ionización de los nutrientes y reducir su asimilación por los microorganismos. A pesar de las amplias variaciones de pH del medio, el pH

interno de la mayoría de las bacterias se mantiene próximo a la neutralidad (6 - 8). Se han propuesto diferentes mecanismos para explicarlo: impermeabilidad de la membrana de protones, intercambio de iones sodio o potasio por protones, etc. Sin embargo, variaciones drásticas de pH pueden inhibir la actividad de las enzimas y proteínas transportadoras de membrana, y si el pH interno de las células disminuye mucho, las bacterias mueren.³⁵

Muy frecuentemente, los microorganismos provocan el cambio de pH de su propio hábitat pues producen y liberan metabolitos ácidos o básicos. Por ejemplo, es bien conocido que la fermentación de hidratos de carbono produce ácidos orgánicos y que la degradación de aminoácidos genera amonio. El pH de los cultivos se controla usualmente incorporando al medio soluciones *buffers* (por ejemplo, mezclas de fosfatos monoácido y diácido), aunque su potencial regulador es limitado. Para un control más eficiente se debe recurrir a la adición automática de ácidos o bases.³⁵ Además de la composición de los medios de cultivo un factor muy importante que afecta la velocidad de crecimiento de los microorganismos es la temperatura de incubación, del mismo modo que para los nutrientes, puede definirse una temperatura óptima como la que posibilita la mayor velocidad de crecimiento. Por debajo de la temperatura óptima puede definirse un rango más o menos extendido de temperaturas en las que las bacterias crecen, aunque con velocidades cada vez menores a medida que nos alejamos de la temperatura óptima. Por encima de la temperatura óptima la velocidad de crecimiento también disminuye, pero el rango de temperaturas compatibles con el crecimiento es muy estrecho, pues el aumento de la temperatura produce desnaturalización de las proteínas. Por esta razón, la temperatura máxima está mucho más cerca de la óptima de lo que está la temperatura mínima. Si bien en su conjunto los microorganismos son capaces de multiplicarse en un amplio rango de temperaturas, no todas las especies tienen la misma temperatura óptima ni el mismo rango de temperaturas compatibles con el crecimiento.³⁵

VI. CONCLUSIONES

1. La fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, es estable.
2. La fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, a temperatura ambiente conservan su estabilidad física por menos de siete días, y su estabilidad química y microbiológica por 14 días, y a $5 \pm 3^\circ \text{C}$ conservan su estabilidad física por 22 días, y su estabilidad química y microbiológica por 30 días.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar la evaluación riesgo/beneficio por el personal médico y farmacéutico para indicar que ventajas ofrece cada preparación al paciente teniendo en cuenta no solo las ventajas terapéuticas relacionadas con el mejoramiento de la patología y la fácil administración, sino también aquellas que se derivan de la estabilidad fisicoquímica tales como, que sea una preparación agradable, tenga buen aspecto físico y se encuentre en la correcta concentración de principio activo.
2. La homogenización de la suspensión previa administración al paciente es de vital importancia, por lo cual es de particular indicarle al paciente o cuidador esta etapa.
3. Un reto al que se debería responder en el futuro es, si sería necesario elaborar estudios fármaco-cinéticos en las fórmulas magistrales que elaboramos en los servicios de Farmacia igual que se le exige a un laboratorio a la hora de registrar una especialidad farmacéutica, asegurando una mayor calidad en el producto final.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

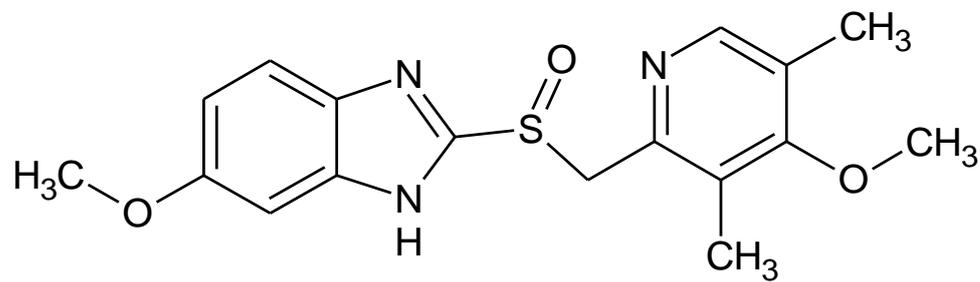
1. Maldonado Julio, K. Estudio de estabilidad física y química de una preparación extemporánea elaborada a partir de tabletas de espironolactona, para uso pediátrico. [Tesis]. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. 2014.
2. Vega Bello, J. El área de farmacotecnia: una necesidad en pediatría. Editorial Medicina Balear – Vol. 25, núm. 3, 2010.
3. Morey P, Pérez J, Sanz M. Estabilidad microbiológica y físico-química en la formulación magistral pediátrica. 54° Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. [Acceso 18 de noviembre de 2016]. Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13141215&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=121&ty=36&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v33nEsp.Congreso13141215pdf001.pdf
4. Comité de Reglamento Técnico Centroamericano. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Costa Rica. COMIECO. 2005
5. Volonté M, y Quiroga P. Análisis farmacéutico. Editorial de la Universidad de la Plata. Buenos Aires, Argentina. 2013. Pág: 274.
6. Juárez H, Flores C, Ramírez B, Sandoval E, García R, Flores J. Desarrollo y evaluación de una formulación extemporánea de propafenona para uso pediátrico. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2009; 40(1): 42-45.
7. Jover A, Márquez F, González D, Pitaluga L, Selva J. Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina. España. Revista Elsevier, 2011; 35(1): 28-31.
8. Andrade B, Gil A, Molina J, González A, Fernández A, Cordero A, Rincón A. Estudio comparativo de estabilidad de tres formulaciones magistrales de sildenafil bajo la forma de solución, obtenidas a partir de diferentes productos comerciales. Universidad de Los Andes – Mérida - Venezuela. Revista del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, 2011; 42(1): 43-51.
9. Baniyadi S, Kobarfard F, Fahimi F. Extemporaneous preparation and stability assessment of omeprazole suspension in a teaching hospital. Hospital Irán. International Journal of Pharmacy Teaching & Practices 2012, Vol.3, Issue 4, 418-421.
10. Gutiérrez Rico, E. Estudio de estabilidad en anaquel de formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt. [Tesis]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Mayo, 2012.
11. Bustos Fierro, C. Jarabe de hidrato de cloral al 7%: Estudio de la estabilidad para la normalización de la formulación magistral. [Trabajo Integrador Final]. Universidad Nacional de Córdoba. Diciembre, 2012.
12. Machado Mercado, E. Estudio de estabilidad física y química de una preparación líquida extemporánea elaborada a partir de clindamicina cápsulas. [Tesis]. Universidad Nacional de Colombia. 2014.
13. Nieto Mejía, E. Estudio de estabilidad físico y química de una preparación extemporánea a partir de tabletas de sildenafil citrato. [Tesis]. Universidad Nacional de Colombia. 2014.
14. García R, Ramírez B, Coria R, Ortiz M, Chávez J, Alemón R. Estabilidad físicoquímica y microbiológica de captopril en formulación extemporánea. Acta Pediátrica Mexicana 2014; 35: 459-468. México.

15. Domínguez Berrú, P. Estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas preparadas para uso pediátrico de enalapril, sildenafil e irbesartán. [Trabajo de titulación]. Escuela superior politécnica de Chimborazo. Riobamba – Ecuador. 2015.
16. Díaz Romero, C. Estudio de estabilidad de una solución concentrada de hidroxizina durante 28 días. Trabajo fin de grado. Facultad de farmacia. Universidad complutense. 2016.
17. Martínez M, y Coronado N. Formulación magistral en pediatría. Sevilla. Revista Pediátrica 2012; 19(1): 30-42.
18. Soifer L, Peralta A, Arenoso H, Caruso N, Naisberg G. Capacidad ácidosupresora de omeprazol, bicarbonato de sodio y alginato de sodio en polvo para suspensión oral. Acta Gastroenterológica Latinoamericana 2009; Vol. 39(4): 261-266.
19. Oscanoa Espinoza, T. Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones. Revista Gastroenterol. Perú; 2011; 31-1: 49-55.
20. Kirchner, N. Boletín de Farmacia N°5. Hospital El Cruce. 2012. Disponible en:[http://farmacia.blogs.hospitalelcruce.org/files/2013/01/boletin_farmacia_5_3.pdf]
21. Molero R, Sacristán M, López C, Mangués I, Socías M, Piñeiro G. Utilización terapéutica del omeprazol. Revista Farm. Hosp. 1997; 21 (5): 243 - 256. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España.
22. Delgado A, Minguillón C, Joglar J. Introducción a la química terapéutica. 2da edición. Editorial Díaz de Santos.
23. USP 38. Farmacopea de los Estados Unidos. Revisión 38. Capítulos generales. 2015.
24. Carbajal L, Asensio J, Sevilla T. Procedimiento mejorado para la obtención de pellets de omeprazol estables y gastrorresistentes, pellets así obtenidos y aplicaciones. Oficina española de patentes y marcas. España – Madrid. 2003.
25. Alegría G, Amaya C. Recopilación de monografías de excipientes y vehículos utilizados en la fabricación de medicamentos y cosméticos en la cátedra de tecnología farmacéutica. [Trabajo de graduación]. Universidad de El Salvador. 2007.
26. Borja J, Eva S. Recopilación bibliográfica de materiales de envase primario, secundario y terciario, para las formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas. [Trabajo de graduación]. Universidad de El Salvador. San Salvador. 2006.
27. Fernández O, Rodríguez I, Cordovés Y. Comparación de los parámetros tecnológicos de una suspensión farmacéutica con variación en las técnicas de preparación. Ciudad de la Habana. Revista Cubana Farm. 2002; 36 (1).
28. Remington, G. Farmacia. 20va edición. Editorial Médica Panamericana. Volumen II. Buenos Aires, Argentina. 2003.
29. Espinoza, N. Estudio comparativo de la influencia del material de empaque primario sobre las tabletas recubiertas de lamivudina 150 mg. [Tesis]. UNMSM. Lima. Perú. 2005.
30. DIGEMID. Directiva sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos. Directiva sanitaria N° 031 - MINS/DIGEMID. V-01.
31. Collado, R. Martín de Rosales, A. Ormazabal, I. Pérez, M. Estabilidad física y control de calidad de suspensiones orales elaboradas en el servicio de Farmacia. 56° Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España. [Acceso 18 de noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/jueves_16.3_0_sala23_farmacotecnia_oral_collado.pdf

32. Luna Hernández, D. Determinación de la calidad microbiológica de las marcas comerciales y preparados magistrales de solución de cloruro de magnesio comercializada en el área metropolitana de San Salvador. [Trabajo de graduación]. Universidad de El Salvador. Centro América. 2007.
33. Quercia R, Fan C, Liu X y Chow M. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. Am J Health-Syst Pharm. Vol 54 Aug 15 1997.
34. Martínez M, Gallardo V, y Sierra J. Suspensión extemporánea de omeprazol para vía oral. Universidad de Granada Hospital Real, Cuesta del Hospicio, s/n 18071 Granada. Madrid-España. 2008.
35. Cerra H, Fernández M, Horak C, Lagomarsino M, Torno G, y Zarankin E. Manual de microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos. División de alimentos, medicamentos y cosméticos subcomisión de buenas prácticas. Asociación Argentina de microbiología. ISBN 978-987-26716-3-1.

ANEXOS

Anexo 1. Estructura química del Omeprazol (5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil]-1H-benzimidazol.²⁴



Anexo 2. Elaboración de las fórmulas magistrales de Omeprazol de 20 mg/5 mL suspensión oral, en el Laboratorio Farmacéutico Maspharma de Ayacucho – Perú, 2016.



Anexo 3. Fórmulas magistrales de Omeprazol de 20 mg/5 mL suspensión oral, elaboradas en el Laboratorio Farmacéutico Maspharma de Ayacucho – Perú, 2016.



Anexo 4. Determinación del pH del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad física, Ayacucho 2016.



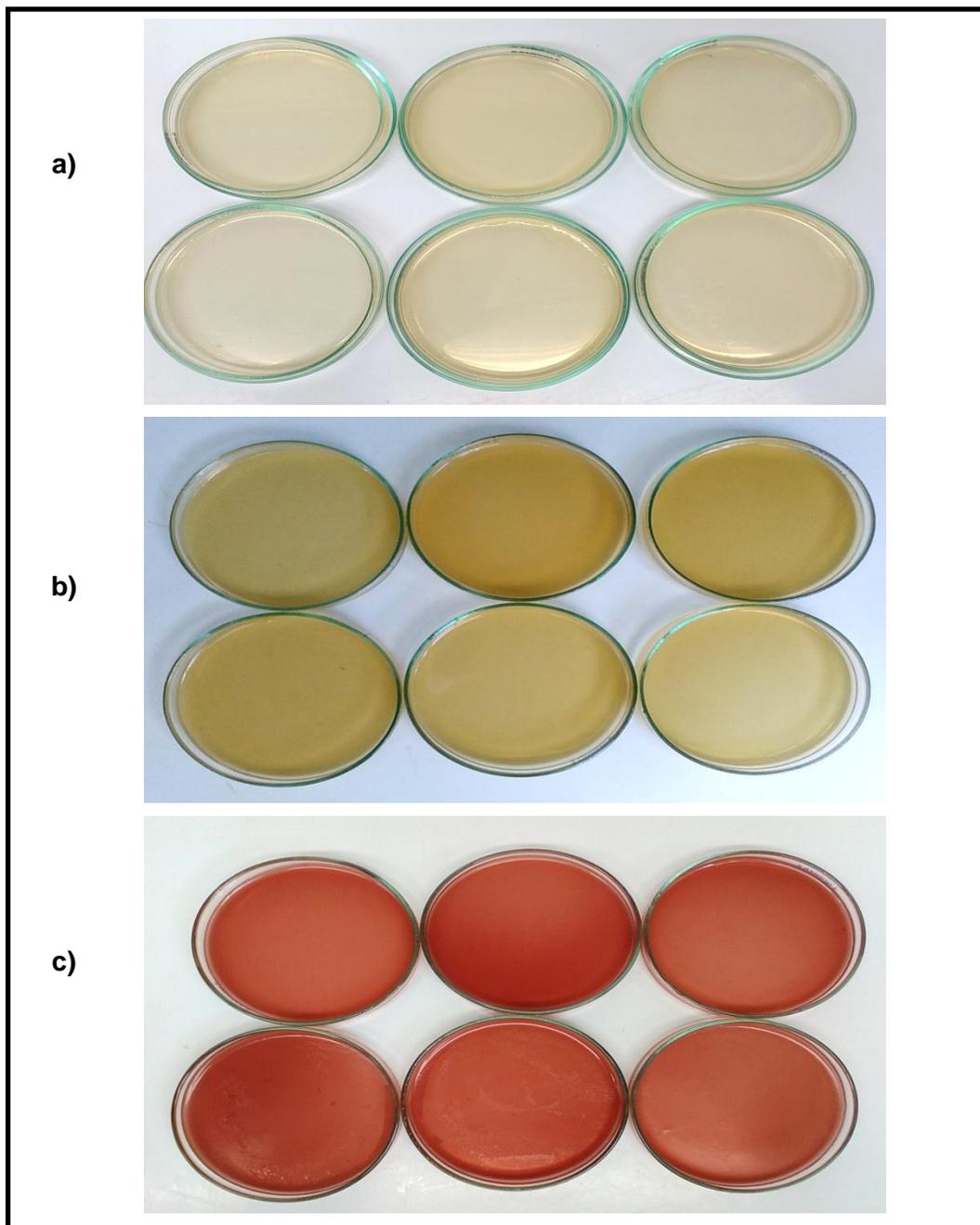
Anexo 5. Lectura de las áreas, para determinar las concentraciones del Omeprazol en suspensión oral en el análisis de la estabilidad química, Ayacucho 2016.



Anexo 6. Preparación de las placas con agar, para el análisis de la estabilidad microbiológica, Ayacucho 2016.



Anexo 7. Resultados de estudios de estabilidad microbiológica. a) Recuento total de microorganismos aerobios, b) Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, y c) Ausencia de *Escherichia coli*, Ayacucho 2016.



Anexo 8. Prueba de ANOVA para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,042	2	0,021	79,444	0,00004818307
Dentro de grupos	0,002	6	0,000		
Total	0,043	8			

ANOVA, $p = 4,82E-05$

Anexo 9. Prueba de Tukey para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.

Tiempo	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
14 días	3	8,21967		
7 días	3		8,29800	
Tiempo cero	3			8,38633
Sig.		1,000	1,000	1,000

Anexo 10. Prueba de ANOVA para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	0,039	8	0,005	79,462	0,000
Dentro de grupos	0,001	18	0,000		
Total	0,040	26			

ANOVA, $p = 1,86\text{E-}12$

Anexo 11. Prueba de Tukey para el estudio del comportamiento de pH de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.

Tiempo	N	Subconjunto para alfa = 0.05					
		1	2	3	4	5	6
30 días	3	8,237					
24 días	3		8,280				
22 días	3		8,294	8,294			
20 días	3		8,301	8,301	8,301		
18 días	3			8,306	8,306		
16 días	3			8,314	8,314		
14 días	3				8,320	8,320	
7 días	3					8,339	
Tiempo cero	3						8,386
Sig.		1,000	0,064	0,104	0,165	0,138	1,000

Anexo 12. Prueba de ANOVA para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	402,777	2	201,388	17,254	0,000
Dentro de grupos	385,173	33	11,672		
Total	787,950	35			

ANOVA, $p = 0,000007432$

Anexo 13. Prueba de Tukey para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a temperatura ambiente, Ayacucho 2016.

Factor	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
14 días	12	91,280		
7 días	12		94,738	
Tiempo cero	12			99,442
Sig.		1,000	1,000	1,000

Anexo 14. Prueba de ANOVA para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	482,515	8	60,314	9,822	0,000
Dentro de grupos	607,951	99	6,141		
Total	1090,47	107			

ANOVA, $p = 5,85\text{E}-10$

Anexo 15. Prueba de Tukey para el estudio de la cuantificación, en la estabilidad química de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, almacenado a $5 \pm 3^\circ \text{C}$, Ayacucho 2016.

Factor	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
30 días	12	91,359		
24 días	12		94,866	
22 días	12		95,818	
20 días	12		96,082	
18 días	12		96,279	96,279
16 días	12		96,538	96,538
14 días	12		97,154	97,154
7 días	12		98,018	98,018
Tiempo cero	12			99,442
Sig.		1,000	0,058	0,057

Anexo 16. Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
Estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral. Ayacucho – 2016	¿Por cuánto tiempo será estable la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral?	<p>Objetivos Generales</p> <p>Evaluar la estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>Evaluar la estabilidad física, química y microbiológica de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral.</p>	<p>Estabilidad de las formulaciones magistrales orales</p> <p>La estabilidad del componente activo en el producto final es un factor de gran importancia ya que las drogas son menos estables en medios acuosos (o líquidos en general) que en el estado sólido; por lo tanto, es fundamental estabilizar y preservar en particular las soluciones, las suspensiones y las emulsiones que contengan agua. Es importante para las formulaciones líquidas determinar recuentos de microorganismos y la presencia de indicadores específicos de contaminación bacteriana como es la ausencia de <i>E. coli</i>, para suspensiones y soluciones orales.</p> <p>Omeprazol. Es un derivado bencilimidazólico sustituido, con alta potencia y selectividad de acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica, tanto basal como estimulada.</p>	<p>Hi: La fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, es estable por 14 días a temperatura ambiente y 30 días a 5 ± 3° C.</p> <p>Ho: La fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral, no es estable por 14 días a temperatura ambiente y 30 días a 5 ± 3° C.</p>	<p>Variable independiente</p> <p>- Estabilidad</p> <p>Indicador</p> <p>- Temperatura (5 ± 3 °C y temperatura ambiente)</p> <p>Variable dependiente</p> <p>- Características de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral.</p> <p>Indicador</p> <p>- Evaluación física: Ausencia de partículas extrañas, color, olor, sabor y pH</p> <p>- Evaluación química: Porcentaje de valoración</p> <p>- Evaluación microbiológica: Ausencia de microorganismos</p> <p>Variable interviniente</p> <p>- Tiempo (0, 7, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 30 días)</p>	<p>Tipo de investigación: Experimental – analítico</p> <p>Diseño experimental: Pre-experimental con pre y post-prueba.</p> <p>Población: Fórmulas magistrales de Omeprazol 20 mg/5 mL en suspensión oral, que serán elaboradas en el laboratorio farmacéutico MasPharma de Ayacucho – Perú.</p> <p>Muestra: Tres lotes de Omeprazol 20 mg/5 mL en suspensión oral.</p> <p>Criterio de muestreo: Probabilístico</p> <p>Método:</p> <p>La estabilidad se determinará por medio de la valoración del principio activo, según la USP 38. Las temperaturas a trabajar serán: 5 ± 3° C y temperatura ambiente. El estudio se realizará con tres lotes y el tiempo de muestreo será en el intervalo de 0, 7, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 30 días. El estudio de las muestras se realizarán físico, químico y microbiológicamente.</p> <p>Análisis de datos: Los datos obtenidos serán procesados y analizados mediante el programa Microsoft Excel y SPSS. Los datos cualitativos como las características organolépticas, se reportarán en cuadros. Para los datos de pH y cuantificación de Omeprazol en suspensión oral se calculará la media y el error estándar de la media. Los resultados de control microbiológico como UFC se reportarán en cuadros. Se realizarán las pruebas de ANOVA y Tukey para los valores de pH y porcentaje de Omeprazol con un nivel de significancia de 0,05 para comparar los valores al inicio y al final del estudio de la evaluación de la estabilidad.</p>